

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-39-42>



ФАРМАКО-ЭЭГ КАК СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ Пороговой дозы нейротропных веществ

О.А. Яковлев*, М.С. Вахвияйнен, М.А. Юдин

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Минобороны России
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

Нейротропные вещества, изменяя нейрохимический баланс головного мозга, оказывают влияние на его биоэлектрическую активность. Для каждого класса веществ можно установить уникальный паттерн влияния на ЭЭГ с помощью фармако-ЭЭГ. Момент появления специфических ЭЭГ-паттернов отражает достижение пороговой дозы. Нами была предложена формула для расчета пороговой дозы, которая связывает скорость инфузии вещества и время появления специфических ЭЭГ-паттернов. Данный подход может дополнить существующие методы определения пороговой дозы и повысить валидность получаемых данных.

Ключевые слова: нейротропные вещества, пороговая доза, доклинические исследования, электроэнцефалограмма, биоэлектрическая активность головного мозга

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Яковлев О.А., Вахвияйнен М.С., Юдин М.А. Фармако-ЭЭГ как способ определения пороговой дозы нейротропных веществ. *Биомедицина*. 2020;16(3):39–42. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-39-42>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

PHARMACO-EEG AS A METHOD FOR DETERMINING THE THRESHOLD DOSE OF NEUROTROPIC SUBSTANCES

Oleg A. Yakovlev*, Mariia S. Vakhviyaynen, Mikhail A. Yudin

State Scientific Research Test Institute of Military Medicine
of the Ministry of Defence of Russia
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya str., 4

By changing the neurochemical balance of the brain, neurotropic substances affect its bioelectric activity. For each class of such substances, their unique pattern of affecting EEG can be determined by pharmac-EEG. The moment, when specific EEG patterns appear, manifests the achievement of a threshold dose. We propose a formula for calculating the threshold dose, which relates the infusion rate of a substance and the appearance of specific EEG patterns. This approach can complement existing methods for determining the threshold dose and increase the validity of the data obtained.

Keywords: neurotropic substance, threshold dose, pre-clinical study, electroencephalogram, cerebral bio-electrical activity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Yakovlev O.A., Vakhviyaynen M.S., Yudin M.A. Pharmac-EEG as a Method for Determining the Threshold Dose of Neurotropic Substances. *Journal Biomed*. 2020;16(3):39–42. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-39-42>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

При определении пороговой дозы нейротропных веществ применяют субъективные методы оценки неврологических проявлений и условно-рефлекторной деятельности, такие как нейроэтологический анализ, оперантное и павловское научение. Точность результатов вышеперечисленных методов зависит от навыков исследователя, а также от условий содержания и микро социального окружения животного. С целью повышения точности получаемых данных по оценке пороговых доз нейротропных веществ перспективно использование электроэнцефалографии (ЭЭГ) в качестве электрофизиологического коррелята поведения и маркера изменения биоэлектрической активности головного мозга в отсутствие фенотипических изменений паттернов поведения.

Фармако-ЭЭГ — это метод изучения влияния нейротропных веществ на биоэлектрическую активность мозга, регистрируемого в виде ЭЭГ. Данный метод был разработан и апробирован Гансом Бергером, в частности им были получены данные о влиянии различных психоактивных веществ (барбитураты, морфин, скополамин) на функциональное состояние головного мозга. На основе этих данных психоактивные вещества были классифицированы в группы по влиянию на ЭЭГ-картину [1, 2, 5–7]. Впоследствии множество авторов выполняли аналогичные эксперименты, что в конечном итоге существенно уточнило и расширило ранее предложенную классификацию [10]. На сегодняшний день с помощью ЭЭГ представляется возможным идентифицировать класс препаратов по основным клиническим проявлениям, спектр их влияния на определенные нейромедиаторные системы, вплоть до подтипа рецептора [3]. Так, ранним маркером действия депрессантов на центральную нервную систему служит

редукция быстрых частот, повышение δ и снижение α/δ -соотношения [9]. Напротив, вещества с антидепрессивным профилем увеличивают медленную и быструю активности при подавлении α -ритма. По аналогии с ними сочетанное повышение медленной и быстрой активности при подавлении α -активности вызывают тимолептики [11]. Маркером модуляции ГАМК_A-рецептора является повышение мощности β -ритма [12].

В клинической практике фармако-ЭЭГ широко используется для контроля эффективности проводимого лечения, а также для контроля глубины наркоза [4]. В части анестезиологического пособия фармако-ЭЭГ позволяет регистрировать момент наступления определенных стадий наркоза, которые характеризуются появлением специфических паттернов ЭЭГ [9]. Указанные возможности метода легли в основу так называемого порогового теста «вспышки–подавления», который используется с целью определения чувствительности к внутривенным анестетикам [8].

Учитывая вышесказанное, мы предположили, что такие специфические паттерны можно использовать как эквивалент наступления первых нейропсихотропных эффектов, что в фармакометрическом плане соответствует пороговой дозе.

Опираясь на данные литературного поиска, мы уточнили классификацию веществ согласно их рецепторному профилю и индуцируемых специфических ЭЭГ-паттернов. Взаимосвязь между пороговой дозой и появлением специфических ЭЭГ-паттернов представлена в виде формулы:

$$ПД = U \times t,$$

где ПД — пороговая доза (мг), U — скорость введения дозы вещества (мг/сек) и t — время инфузии до появления специфического паттерна (сек).

Таблица. Особенности влияния нейротропных веществ на ЭЭГ крыс
Table. Effects of neurotropic substances on the EEG of rats

Класс веществ	Ритмы					
	δ	Δ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Нейролептики		↑ (только для клозапина)	↑↑		↑↑	↑↑
Антиконвульсанты	↑↑	↑↑		↑↑		
Седативные		↑↑↑ (только $\alpha 2$ -агонистов)	↓↓			↑↑
Стимуляторы	↓↓	↓↓		↓↓		
Галлюциногены		↓↓	↑	↓↓		↓↓
Анальгетики	↓↓	↓↓	↓ (только для трамадола)	↓↓		
Антидепрессанты	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓
Общие анестетики				↑↑	↑↑	↑↑

С использованием стереотаксической системы для крыс StereoDrive крысам Wistar вживляли в кости черепа 7 титановых винтов, соответствующих отведениям: FP1, FP2, T3, T4, O3, O4; референтный электрод соответствовал центральному отведению. Регистрацию ЭЭГ проводили с помощью электроэнцефалографа («Нейрон-Спектр», Россия). Запись осуществляли при свободном перемещении животных.

Полученные результаты представлены в табл.

Таким образом, используя фармако-ЭЭГ, можно повысить объективность и точность регистрации эффектов пороговой дозы и повысить валидность получаемых данных. Практическое применение ЭЭГ-диагностики позволит более точно прогнозировать возможные целевые (побочные) эффекты препаратов при обосновании начальной дозировки в ходе I фазы клинических исследований безопасности, переносимости и фармакокинетики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993. 208 с. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennykh sredstv [Psychounitropism of drugs]*. Moscow: Medicina Publ., 1993. 208 p. (In Russian)].
- Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии*. М.: Межакадемическое издательство ВПК, 2007. 448 с. [Karkischenko N.N. *Al'ternativy biomeditsiny. T. 2. Klassika i al'ternativy farmakotoksikologii [Alternatives to biomedicine. Vol. 2. Classics and Pharmacotoxicology Alternatives]*. Moscow: Mezhsakademicheskoe izdatel'stvo VPK, 2007. 448 p. (In Russian)].
- Dimpfel W. Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat electropharmacogram. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3–4):178–186. DOI: 10.1159/000191124.
- Drinkenburg W.H., Ahnaou A., Ruigt G.S. Pharmacology studies in animals: a history-based introduction to contemporary translational applications *Neuropsychobiology*. 2015;72(3–4):139–150. DOI: 10.1159/000443175.
- Galderisi S., Sannita W.G. Pharmacology-EEG: a history of progress and a missed opportunity. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2006;37(2):61–65. DOI: 10.1177/155005940603700204.
- Herrman W.N. Pharmacology-EEG. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1981;3:55–76. Itil T.M. *Short pharmacology-EEG analysis by measure*. Oxford Press, 2005. 314 p.
- Korkmaz S., Wahlstrom G. The EEG burst suppression threshold test for the determination of CNS sensitivity to intravenous anesthetics in rats. *Brain Research Protocols*. 1997;1(4):378–384. DOI: 10.1016/S1385-299X(97)00014-7.
- Mucci A., Vople U., Merlotti E., Bucci P., Galderisi S. Pharmacology-EEG in Psychiatry *Clinical EEG Neuroscience*. 2006;37(2):81–98. DOI: 10.1177/155005940603700206.
- Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M., Arnold O., Pascual-Marqui R.D. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmacology-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002;24(Suppl):97–120.
- Saletu B., Grunberger J., Rajna P. Pharmacology-EEG profiles of antidepressants. Pharmacodynamic studies

with fluvoxamine. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1983;15:369–384. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02128.x.
 11. Van Lier H., Drinkenburg W.H., Coenen A.M.L. Effects of diazepam and zolpidem on EEG

beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology.* 2004;47(2):163–74. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.03.017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Яковлев Олег Александрович*, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Вахвияйнен Мария Сергеевна, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Юдин Михаил Анатольевич, д.м.н., доц., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Oleg A. Yakovlev*, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Mariia S. Vakhviyaynen, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Mikhail A. Yudin, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author